

## ¿En linfomas extranodales, el manejo combinado es el mejor?

Francisco Figueroa-Sandoval<sup>1</sup>  
María Alicia Jesús-Alva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Regional de Tratamiento del Cáncer.

<sup>2</sup> Hospital de Pediatría, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

### RESUMEN

**Antecedentes:** los linfomas primarios extranodales deben cumplir los siguientes criterios: *a)* ausencia de adenomegalias superficiales en el examen físico, *b)* sin adenomegalias en el mediastino evaluadas con radiografía de tórax, tomografía axial computada o tomografía por emisión de positrones, *c)* lesión dominante en sitio extranodal, *d)* puede haber adenomegalias en proximidad de la lesión primaria, *e)* estudios citométricos, hepáticos químicos, de médula ósea y demás estudios de extensión normales o negativos. En las últimas dos décadas se ha observado incremento en la incidencia de los linfomas primarios extranodales; en la bibliografía existen múltiples publicaciones en relación con un órgano determinado, pero hay escasas 10 publicaciones cuando se hacen de manera grupal en relación con epidemiología, patología y comportamiento y ésta es la primera en México en comentar el tratamiento multidisciplinario de linfomas primarios extranodales.

**Objetivo:** informar la experiencia en linfomas extranodales, vistos de 1989-2003, con especial atención en el tratamiento establecido.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente en el que se incluyeron pacientes con linfomas extranodales.

**Resultados:** se incluyeron 41 pacientes (22 hombres y 19 mujeres) con edad promedio de 45 años (límites de edad: 19 y 65); 39 pacientes eran inmunocompetentes y 2 inmunodeprimidos. El sitio de localización se distribuyó como sigue: 11 en el sistema nervioso central, 12 en el macizo facial, seis en la órbita, cinco gástricos, dos de mama, dos de fémur, uno en el intestino delgado, uno de cuello uterino y uno en la vejiga urinaria. Los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central fueron tratados con biopsia y quimioterapia con CHOP, metotrexato o ambos, más esteroide y radioterapia. En los pacientes con linfomas de estómago y yeyuno el tratamiento fue con cirugía, seis ciclos de quimioterapia más radioterapia. Los linfomas de senos paranasales se trataron con quimioterapia más radioterapia. A los pacientes con linfomas de fémur, después de la biopsia, se les indicó quimioterapia y radioterapia. Las pacientes con linfoma de mama, posterior a la biopsia, recibieron quimioterapia y radioterapia. En los pacientes con linfomas de órbita el tratamiento fue con biopsia más radioterapia con o sin quimioterapia. Los pacientes con linfoma del cuello uterino se sometieron a cirugía más radioterapia. Los linfomas de vejiga urinaria se trataron con biopsia y radioterapia. Se obtuvo control en 27% de los linfomas del sistema nervioso central, en 47% del macizo facial, en 50% del fémur y en 100% de los de órbita, gástricos, de mama, del cuello uterino, de la vejiga urinaria y del intestino delgado.

**Conclusión:** en los linfomas primarios del sistema nervioso central existe todo un arsenal terapéutico, se debe seleccionar el que tenga alto índice de respuesta inicial y a largo plazo y que provoque la menor toxicidad neuropsicológica. La tendencia es el tratamiento que incluye rituximab + metotrexato + procarbazona + vincristina, seguido de consolidación de radioterapia a dosis de 23 Gy + citarabina. La prescripción de radioterapia la avala el mayor tiempo de supervivencia libre de enfermedad

Recibido: 10 de diciembre 2014

Aceptado: 21 de enero 2015

**Correspondencia:** Dr. Francisco Figueroa-Sandoval  
franfigueroa@irtcancer.com

### Este artículo debe citarse como

Figueroa-Sandoval F, Jesús-Alva MA. ¿En linfomas extranodales, el manejo combinado es el mejor? Rev Hematol Mex 2015;16:17-27.

que ha demostrado, comparado con las series en las que se administra exclusivamente quimioterapia.

**Palabras clave:** linfomas extranodales de cerebro, órbita, senos paranasales, mama, estómago, intestino delgado, cuello uterino, vejiga urinaria, fémur, quimioterapia, radioterapia, cirugía.

## Which is the best treatment for extranodal lymphomas?

### ABSTRACT

**Background:** Extranodal primary lymphomas should meet the following criteria: *a)* absence of superficial adenomegalies in the physical exam, *b)* without adenomegalies at mediastinum assessed by thorax radiography, computed axial tomography or positron emission tomography, *c)* dominant lesion at extranodal site, *d)* it may be adenomegalies in proximity to primary lesion, *e)* cytometric studies, chemical hepatic, of bone marrow and the remaining studies of extension normal or negative. In the last two decades it has been an increased incidence of extranodal primary lymphomas, in literature there are several reports related to a determined organ, but there are only 10 reports related, in group, to epidemiology, pathology and behavior and this one is the first in Mexico in comment the multidisciplinary treatment of extranodal primary lymphomas.

**Objective:** To report the experience of extranodal lymphomas, attended from 1989 to 2003, with emphasis on the established treatment.

**Material and method:** A retrospective study done at Specialties Hospital of CMNO, Mexico, in which patients with extranodal lymphomas were included.

**Results:** Forty-one patients (22 men) were included, with a mean age of 45 years (limits of 19 and 65), 39 patients were immunocompetent and 2 immunocompromised. The site of localization was distributed as follows: 11 at central nervous system, 12 craniofacial, 6 at orbit, 5 gastric, 2 of breast, 2 of femur, one at small bowel, one of cervix and one of urinary bladder. Patients with primary lymphoma of central nervous were treated with biopsy and chemotherapy with CHOP and/or methotrexate, plus steroid and radiotherapy. In patients with lymphomas of stomach and jejunum the treatment included surgery, six cycles of chemotherapy and radiotherapy. Lymphomas of paranasal sinuses were treated with chemotherapy plus radiotherapy. Patients with lymphomas of femur, after biopsy, were given chemotherapy and radiotherapy. Patients with lymphomas of breast, after biopsy, received chemotherapy and radiotherapy. In patients with lymphomas of orbit, the treatment included biopsy plus radiotherapy with or without chemotherapy. Patients with lymphoma of cervix were submitted to surgery plus radiotherapy. Lymphomas of urinary bladder were treated with biopsy and radiotherapy. Control was obtained in 27% of lymphomas of central nervous system,

in 47% of craniofacial, in 50% of femur and in 100% of orbit, gastric, breast, cervix, urinary bladder and small bowel.

**Conclusion:** In primary lymphomas of central nervous system there are a therapeutic arsenal, it should be selected that with high index of initial and long-term response and that provokes the less neuropsychologic toxicity. Trend is the treatment including rituximab + methotrexate + procarbazine + vincristine, followed by consolidation of radiotherapy at dose of 23 Gy + citarabine. Prescription of radiotherapy is supported by longer time of survival free of disease compared to the series administering exclusively chemotherapy.

**Key words:** brain extranodal lymphomas, orbit, paranasal sinuses, breast, stomach, small bowel, cervix, urinary bladder, femur, chemotherapy, radiotherapy, surgery.

## ANTECEDENTES

Los linfomas primarios extranodales constituyen 35% de todos los linfomas.<sup>1</sup> La revisión de la bibliografía concluye que algunos autores tienen un criterio estricto para definir los linfomas primarios extranodales, como Dawson,<sup>2</sup> quien informó una serie de pacientes con linfoma primario de intestino delgado; sólo se incluyeron en el estudio los que no tenían adenomegalia en su valoración inicial y los estudios radiográficos de extensión y la citometría hemática y AMO fuesen negativos. Krol<sup>3</sup> comentó que los linfomas primarios extranodales son los que afectan otros órganos que no sean ganglios linfáticos, anillo de Waldeyer, bazo, médula ósea, sin ganglios o escasos ganglios implicados. También los considera cuando se manifiestan en un sitio extranodal con o sin afectación linfática regional. Asimismo, informa que los linfomas primarios extranodales tienen respuesta más favorable al tratamiento, con mejor supervivencia que los linfomas convencionales.

Los órganos más afectados de acuerdo con Freeman,<sup>4</sup> Gospodarowicz<sup>5</sup> y Zucca<sup>6</sup> son el estómago, el intestino delgado, el colon, el recto,

el hueso, el cerebro, los senos paranasales, las mamas, el ojo, la glándula lagrimal, el cuello uterino y la vejiga urinaria; respecto de la histología, la variedad más frecuente es el linfoma difuso de células B.

El objetivo de este estudio es informar la experiencia en linfomas primarios extranodales vistos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, de 1989 a 2003, con un seguimiento mínimo de tres años.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente.

Los pacientes estaban en etapa IE-IIIE, determinada después de realizar los estudios de extensión realizados que incluyeron: citometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, aspirado de médula ósea, biopsia de hueso, tomografía computada de tórax y de abdomen y pelvis. El siguiente sitio anatómico afectado se distribuyó de la siguiente manera: 11 del sistema nervioso central, seis de la órbita, 12

del macizo facial, dos de mama, cinco gástricos, uno de cuello uterino, uno de intestino delgado, uno de vejiga urinaria y dos de fémur. La mayor parte mostró histología de linfoma difuso de células grandes, aunque tuvimos un linfoma extranodal de zona marginal tipo Malt. Respecto del tratamiento, con excepción de tres sujetos, los pacientes recibieron quimioterapia CHOP+ rituximab; los afectados en el sistema nervioso central, después de realizárseles biopsia abierta, recibieron quimioterapia; a todos los pacientes se les dio radioterapia.

## RESULTADOS

Se incluyeron 41 pacientes (22 hombres y 19 mujeres), con edad promedio de 45 años (límites: 19 y 65 años). Dos varones tenían VIH (inmunodeprimidos); los demás eran inmunocompetentes, no padecían enfermedades autoinmunitarias, pero cinco pacientes tenían diabetes y seis, hipertensión. En los linfomas del sistema nervioso central nuestro control fue de 27%, en la órbita 92% de control, en el macizo facial 47% están vivos sin actividad tumoral, los gástricos, de cuello uterino, de mama, de vejiga urinaria y del intestino delgado están vivos sin actividad tumoral, de los de fémur uno está vivo y otro muerto con actividad tumoral.

## DISCUSIÓN

La frecuencia de linfomas extranodales en países occidentales es de 25 a 45%, según Morton;<sup>7</sup> sin embargo, en otros países como Pakistán, Arabia Saudita, Kuwait, Iraq, Taiwán, Japón, Corea, Tailandia y China es de 46 a 60%, lo que se atribuye a factores genéticos, estilo de vida, factores ambientales, infecciones y alteraciones inmunológicas.<sup>8</sup>

En la bibliografía se describe que el aparato gastrointestinal es el sitio más común de aparición de los linfomas extranodales, al estómago le

corresponde el mayor porcentaje, seguido por el intestino delgado y el colon recto.<sup>9</sup> Cuando los pacientes están en etapa IE y el linfoma es de bajo grado, el tratamiento quirúrgico les ofrece una supervivencia de 95%.<sup>10,11</sup> En el caso de los linfomas de alto grado en etapas IE-IIE, la supervivencia es de 40 a 75% y requiere tratamiento con quimioterapia y radioterapia.<sup>10</sup> En etapas IE y IIE hay protocolos de tratamiento combinado en los que se conserva el estómago con excelentes respuestas.<sup>12-14</sup>

Las complicaciones, como sangrado y perforación, tienen baja incidencia. En un estudio efectuado en Alemania se comparó el tratamiento quirúrgico con el conservador;<sup>15,16</sup> los pacientes del primer grupo, después de la intervención quirúrgica recibieron radioterapia a todo el abdomen e incremento en la región afectada cuando eran de bajo grado; en los de alto grado, los pacientes recibieron quimioterapia y radioterapia posterior a la operación. En el manejo conservador se combinó quimioterapia y radioterapia, aunque es prudente señalar que no fue un estudio con distribución al azar, pero se basó en decisión conjunta. Los informes preliminares a tres y cinco años evidencian en etapas IE y IIE resultados similares: 88 contra 86%, respectivamente. Tuvimos 5 casos, nuestra participación fue como tratamiento coadyuvante en etapas IE y IIE por bordes positivos o daño ganglionar, se dio a los pacientes radioterapia externa a dosis de 4,000 cGy y CHOP, 4 ciclos.

Los linfomas del intestino delgado comúnmente se diagnostican después del procedimiento quirúrgico, el tratamiento propuesto por Gospodarowics<sup>17</sup> consiste en radioterapia a todo el abdomen, una dosis de 20-25 Gy, si es de bajo grado; cuando es de grado intermedio recomienda tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia después de la operación. Cuando no es posible la resección, se recomienda quimioterapia y radioterapia. En el paciente que

tratamos de grado intermedio el manejo fue multidisciplinario: cirugía, seis ciclos de CHOP, radioterapia a todo el abdomen con incremento en el retroperitoneo.

En relación con los linfomas primarios del sistema nervioso central, el tratamiento inicial fue craneotomía con exéresis parcial de la lesión o biopsia, debido a la localización profunda de estos linfomas; además, no se ha podido demostrar que una resección amplia implique un mejor pronóstico.<sup>18</sup> Hay series de casos en los que se realiza biopsia estereotáctica que es menos invasiva, con menos complicaciones que la craneotomía y confiabilidad mayor a 95%.<sup>19</sup> En todos nuestros pacientes efectuamos estudio de líquido cefalorraquídeo que fue negativo; sin embargo, en la serie de Gelbert<sup>20</sup> se encontró positivo en 27%, que ameritó terapia intratecal y la realización de resonancia magnética de todo el neuroeje.

Administramos el tratamiento de combinación de quimioterapia y radioterapia; sin embargo, aplicamos CHOP, que para Ferrari<sup>21</sup> no es efectiva al no pasar la barrera hematoencefálica, después del manejo inicial. La dosis de radioterapia que indicamos en los primeros pacientes fue de 40 Gy a todo el cráneo, pero en los últimos casos la disminuimos a 35 Gy.

De Angelis<sup>22</sup> indicaba cinco ciclos de MTX 2.5 g/m<sup>2</sup> VCR+PCZ, MTX intraventricular (12 mg), radioterapia a todo el cráneo 45 Gy, finalizando con citarabina a dosis altas; obtuvo 58% de respuesta completa y 36% de respuesta parcial, con supervivencia global de 36.9 meses; sin embargo 53% de los pacientes tuvo toxicidad grado 3-4 en la inducción con la quimioterapia, 12 pacientes con toxicidad neurológica tardía, 8 de éstos murieron. La toxicidad neurológica es más evidente en pacientes mayores de 60 años.

La neurotoxicidad es un problema importante en los pacientes que reciben tratamiento com-

binado con quimioterapia y radioterapia, lo que propició que se diseñaran estrategias de tratamiento, como el de Omuro,<sup>23</sup> quien informa el tratamiento con MTX 3 g/m<sup>2</sup>, los días 1-10 y 20 + temozolomida 100 mg/m<sup>2</sup>, los días 1-5; si el paciente lograba respuesta parcial la fase de mantenimiento era de cinco ciclos mensuales de MTX 3 g/m<sup>2</sup>, los días 1 y 20 y temozolomida 100 mg/m<sup>2</sup>; de los 23 pacientes mayores de 60 años que entraron en el estudio, se obtuvo 55% de respuesta completa, progresión de 45%, con supervivencia libre de eventos de ocho meses y supervivencia global de 35 meses. Tuvieron morbilidad grado III-IV hematológica y de nefrotoxicidad, un paciente falleció por obstrucción intestinal, no hubo neurotoxicidad.

Illerhaus<sup>24</sup> programó en 13 pacientes (8 mujeres y 5 hombres), con edad media de 54 años y linfoma difuso de células B el siguiente programa: dos a cuatro ciclos de MTX a dosis alta, 8 g/m<sup>2</sup> cada 4 horas, cada 10 días, leucovorina de rescate (15 mg/m<sup>2</sup>) cada 6 horas iniciando 24 horas después de MTX en infusión. 2) Dos ciclos cada 21 días de citarabina (1x3 g/m<sup>2</sup>) los días 1 y 2, tiotepa (40 mg/m<sup>2</sup>) el día 2, seguido de factor estimulante de granulocitos después del primer ciclo. 3) Condicionamiento con carmustina (400 mg/m<sup>2</sup>/día), en el primer día, tiotepa 12x5 mg/kg, los días 2 y 3 seguido del trasplante autólogo de células tronco; de los 13 pacientes, 4 tuvieron respuesta completa y 4 remisión parcial.

Rubenstein<sup>25</sup> utilizó dosis altas de MTX IV cada dos semanas por siete dosis, 8 g/m<sup>2</sup> cada cuatro horas con rescate con leucovorina, cada seis horas y ajustado a la depuración de creatinina; rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana, seis dosis iniciando el día 3, temozolomida (150 mg/m<sup>2</sup>) una vez al día del día 7 al 11 de cada mes durante cinco meses. Terapia de consolidación: etopósido 5 mg/kg, infusión continua IV cada 72 horas por ocho dosis, citarabina (2 g/m<sup>2</sup>) IV en dos horas cada 12 horas por ocho dosis en total.

FEG subcutáneo a partir del día 14 hasta que los neutrófilos estén arriba de 1,500, fluoroquinolona, profilaxis contra hongos y la aplicación de vacunas contra el herpes y varicela.

De 47 pacientes, nueve tuvieron progresión, uno enfermedad estable, cinco respuesta parcial, 29 respuesta completa, hubo un fallecimiento relacionado con el tratamiento; en el seguimiento, 17 pacientes han muerto y la supervivencia en 27 pacientes es de dos a seis años, con media de cuatro años.

Morris<sup>26</sup> incluyó en su estudio 52 pacientes inmunocompetentes, les indicó en el día 1 rituximab 500 mg/m<sup>2</sup> el día 2, MTX 3.5 g/m<sup>2</sup> en dos horas, vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 7, procarbina 100 mg/m<sup>2</sup>, hidratación y FEG. Los pacientes que obtenían remisión completa después de cinco ciclos y una vez transcurridas tres a cinco semanas, recibían a todo el cráneo dosis de 23.4 Gy en fracciones de 1.8 Gy en 13 sesiones. A los pacientes que obtuvieron remisión parcial se les daban otros dos ciclos de quimioterapia, si obtenían remisión completa se le daba la radioterapia señalada, si la remisión era parcial, se incrementaba la dosis a 45 Gy en 25 sesiones. Después de cinco ciclos de quimioterapia, 20 pacientes (47%) tuvieron remisión completa y 21 (49%) remisión parcial con la adición de los dos ciclos de quimioterapia, 14 de estos pacientes lograron la remisión completa; por tanto, después de la quimioterapia de inducción 34 pacientes (79%) estuvieron en remisión completa y 7 (16%) en remisión parcial. En los pacientes que recibieron la radioterapia la remisión fue de 80%, con neurotoxicidad leve.

Existe todo un arsenal terapéutico contra los linfomas primarios del sistema nervioso central, para confirmar resultados, RTOG está realizando un estudio con R-MPU, con o sin radioterapia, con evaluación prospectiva neuropsicológica y colección de imágenes y evaluación de

biomarcadores que predicen la eficacia y la neurotoxicidad.

Por último, el pronóstico de los pacientes con linfoma primario del sistema nervioso central depende de los siguientes factores: índice de Karnofsky mayor de 80, edad menor de 60 años, la concentración de DHL en suero, proteinorraquia y afectación de estructuras profundas.<sup>27</sup>

Los linfomas de la órbita pueden localizarse en la conjuntiva, la glándula lagrimal o el tejido retroocular; en términos histológicos pueden ser maltomas, linfomas de bajo grado y ocasionalmente de grado intermedio.<sup>28</sup> De los seis casos que informamos no tuvimos maltomas, fueron de bajo grado e intermedio. Los informes evidencian que en linfomas de bajo grado o maltomas el control local con radioterapia es de 95 a 98%, la dosis de radioterapia debe seleccionarse para que tenga un equilibrio en prevenir la recurrencia local y el riesgo de toxicidad al tejido ocular. La dosis más baja y efectiva puede ser de 15 a 30 Gy, con dosis diaria de 1.8.<sup>29-31</sup> La dosis indicada en nuestros pacientes fue de 30 Gy. Para pacientes con lesiones mayores de 2.5 cm, de grado intermedio o alto, se recomienda quimioterapia con CHOP, dos o tres ciclos previos a la radioterapia.<sup>32,33</sup> En nuestra muestra a un paciente le indicamos quimioterapia previa a la radioterapia. Las complicaciones de la radioterapia, como queratitis, xerostomía, catarata y retinopatía, dependen de la dosis administrada y, en lo que se refiere a la catarata, disminuye con la protección al cristalino.<sup>30,31</sup> Las técnicas de manejo cambian para preservar la integridad de la órbita sin menoscabo al control local. Al momento del análisis, los seis pacientes tenían control local de la enfermedad y no habían padecido las complicaciones señaladas.

En relación con los linfomas nasales y de los senos paranasales, la bibliografía<sup>34,35</sup> refiere que los nasales son raros en el occidente, pero



son más comunes en Asia y Latinoamérica. La mayor parte de los linfomas nasales en pacientes chinos, japoneses y coreanos son de linfocitos T.<sup>36</sup> En nuestra población tenían afectación nasal y de senos paranasales, el más afectado fue el seno maxilar y adenomegalias cervicales en 25%, respecto de la histología en más de 90% fueron de grado intermedio. De acuerdo con la clasificación REAL y WHO, los linfomas primarios nasales y los nasales de linfocitos T son entidades clínico-patológicas diferentes<sup>37</sup> que ameritan tratamiento distinto.

Sólo en cuatro pacientes pudimos tener el inmunofenotipo. Todos nuestros pacientes estaban en etapa IIE, el tratamiento establecido fue la combinación de CHOP + radioterapia con acelerador lineal de 8 Mev, una dosis de 50 Gy, con fracciones diarias de 2 Gy, la respuesta que obtuvimos de 47% fue similar a la del estudio chino,<sup>38</sup> sin embargo, la mayoría de los pacientes era de linfocitos T y su tratamiento prioritario era la radioterapia, considerando que la adición de la quimioterapia con CHOP no mejoró la supervivencia, ni se logró la supervivencia obtenida en el estudio mexicano de 80% a ocho años.<sup>35</sup> Nuestros resultados son similares a los de un estudio griego,<sup>39</sup> en el que de 12 pacientes, siete tuvieron linfoma difuso de células B; sin embargo, dos pacientes estaban en etapa IE, el tratamiento establecido fue combinado: quimioterapia + radioterapia.

Hay dos trabajos publicados en los que se combinó de manera concomitante la radioterapia con quimioterapia, en el japonés<sup>40</sup> administraron 50 Gy de radioterapia y tres cursos de dexametasona, etopósido, ifosfamida y carboplatino en etapas IE-IIE, con respuesta de 81%, el seguimiento fue de 32 meses y la toxicidad más evidente fue mucositis. El otro estudio es coreano,<sup>41</sup> los pacientes estaban en etapas IE y IIE, la dosis de radioterapia fue de 50 Gy + 30 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino semanal; después de la ra-

dioterapia tres ciclos de etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 3, ifosfamida 1,200 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 3, cisplatino 33 mg/m<sup>2</sup> los días 1 a 3, dexametasona 40 mg los días 1 a 4, la respuesta fue de 83%, la toxicidad de 40%, con neutropenia grado IV. Una carta al editor<sup>42</sup> refiere un caso de linfoma nasal de linfocitos T, en el que se administró MTX 3 g/día el día 1, L-asparaginasa 6,000 U/m<sup>2</sup> los días 2, 4, 6 y 8 con dexametasona 40 mg del día 1 al 21; un mes después radioterapia 30 Gy, el paciente no tiene enfermedad. Por último, en una excelente revisión<sup>43</sup> de los trabajos publicados, el esquema con más remisiones obtenidas es el de dexametasona + MTX + ifosfamida + L-asparaginasa + etopósido en número de seis ciclos + radioterapia, una dosis de 50 Gy con radioterapia de intensidad modulada, radioterapia guiada con imagen, o ambas.

El tratamiento es modalidad sándwich, inicia la quimioterapia, dos ciclos, sigue la radioterapia, para finalizar con cuatro ciclos de quimioterapia, dan 89% de respuestas completas, con toxicidad de 61% de neutropenia grado 3-4, con mortalidad de 7%; debe tenerse especial cuidado con las reacciones alérgicas a la L-asparaginasa.

Los dos casos de linfoma primario de mama cumplieron los siguientes criterios: 1) linfoma y tejido mamario en proximidad histológica, 2) ausencia de linfoma extramamario, 3) sin enfermedad diseminada, 4) tejido histológico adecuado.<sup>44</sup> El tipo histológico que tuvieron nuestras pacientes fue linfoma difuso de células B, con etapa clínica IE; es importante la distinción entre etapa IE y IIE debido a que hay diferencia en la supervivencia: en la etapa IE es de 80% y en la IIE es de 57%.<sup>45</sup> A una paciente se le realizó tumorectomía y a la otra tumorectomía con disección axilar, existe acuerdo en que la cirugía debe hacerse solamente para el diagnóstico, la mastectomía radical aumenta la morbilidad y no tiene ninguna ventaja sobre la tumorectomía; asimismo, la disección axilar no tiene ningún papel en el tratamiento de los linfomas

primarios de mama.<sup>46,47</sup> Actualmente el tratamiento en etapas IE y IIE es el combinado con quimioterapia con CHOP y la consolidación con radioterapia a dosis de 30 a 45 Gy. La administración de rituximab es motivo de controversia, debido a que no hay datos evaluables que confirmen que produce mejor supervivencia;<sup>48,49</sup> sin embargo otros autores<sup>50,51</sup> dicen que la administración de rituximab disminuye la recaída al sistema nervioso central. Aunque no hay una política ampliamente aceptada, en ausencia de factores de riesgo, como IPI alto, DHL elevada, K bajo, los pacientes en etapas IE y IIE no deben recibir rutinariamente profilaxis al sistema nervioso central.

Los linfomas de cuello uterino se manifiestan con más frecuencia a la edad de 25 a 50 años, con histología predominante de linfoma difuso de células grandes B, en etapa IE en 69%, etapa II en 23% y el resto en etapas avanzadas.<sup>52-54</sup> La paciente que informamos estaba en etapa clínica IE y su histología fue de linfoma difuso de células B; establecimos el tratamiento combinado de cirugía + radioterapia + quimioterapia. Debido a la rareza de los linfomas primarios de cuello uterino, el tratamiento es diverso: unos con histerectomía total abdominal sola en 9%, con quimioterapia (CHOP, MCP, CHVP) 16.8%, radioterapia sola en 10.9%, el resto del tratamiento es combinado. Se administró rituximab en 11.7%. El 85% de las pacientes están libres de actividad tumoral a 40 meses de seguimiento.<sup>55-60</sup>

Los linfomas primarios de vejiga urinaria son poco frecuentes, predominan en mujeres y la edad de aparición más habitual es a los 50 años, la mayor parte son de linfocitos B, las subvariadas son: linfoma de linfocitos pequeños, linfoma folicular y MALT; de acuerdo con el grupo de estudio de REAL, deben realizarse los estudios pertinentes para identificar la subvariedad.

Debido al pequeño número de casos informados de linfoma primario de vejiga urinaria, no existe

un tratamiento estandarizado, pero se considera que el combinado es la mejor opción: resección biopsia, quimioterapia y consolidación con radioterapia a dosis bajas utilizando radioterapia conformada, IMRT o ambas.<sup>61-63</sup>

Los linfomas primarios de hueso predominan en hombres, con edad media de 51 años, los sitios que afectan con más frecuencias son: la columna vertebral, la pelvis y los huesos largos (fémur, húmero), las etapas son IE en su mayor parte y IIE, con un subtipo histológico de linfoma difuso de células grandes B en 80%.<sup>64-67</sup> Los dos pacientes que informamos eran de sexo masculino, tenían etapa IE y IIE, la histología fue de linfoma difuso de células grandes B, uno de ellos con fractura patológica e infiltración de partes blandas con posterior falla sistémica.

El tratamiento de los linfomas primarios de hueso en el decenio de 1960 era radioterapia, con control de 44 a 63%.<sup>64,67</sup> Sin embargo, el papel de la radioterapia está cambiando, debido a la historia natural de los linfomas, la dosis debe ser mayor de 40 Gy y puede ser a una porción del hueso o a todo el hueso, debido a que no existe diferencia en cuanto a la supervivencia y control local.<sup>67</sup> Ramadan<sup>65</sup> cuestiona el papel de la radioterapia, debido a que, en su experiencia, los pacientes que recibieron quimioterapia más radioterapia tuvieron menor supervivencia que los que sólo recibieron quimioterapia. Sin embargo, en la actualidad se considera que el tratamiento combinado con quimioterapia a base de seis ciclos CHOP-RCHOP más radioterapia con volumen parcial, utilizando 3D o IMRT, dosis mayor de 4,000 cGy produce mejor control y supervivencia.<sup>64,66-69</sup> La secuencia es importante, debe iniciarse con quimioterapia y después radioterapia, debido a que esta secuencia es superior a iniciar con radioterapia y enseguida quimioterapia.<sup>67</sup>

La participación del ortopedista es necesaria en las fracturas patológicas, necrosis avascular y compresión de la médula espinal.<sup>68,69</sup>



## Agradecimientos

A los doctores Oscar Garcés Ruiz, Jefe de Hematología, Lilia Aguilar López y José Rodríguez Carrillo.

## REFERENCIAS

1. Ferry JA. Extranodal lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:565-578.
2. Dawson IP, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961;49:80-89.
3. Krol AD, Cessie S, Snijder S, et al. Primary extranodal non-Hodgkins lymphoma: The impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population based NHL registry. *Ann Oncol* 2003;14:1-139.
4. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-260.
5. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The extranodal lymphomas. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:281-300.
6. Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al. Primary extranodal non-Hodgkins lymphomas. Part 2: Head and neck central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol* 1999;10:1023-1033.
7. Padhi S, Roshni T, Challa S, et al. Primary extranodal non Hodgkin lymphoma: A 5 year retrospective analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012;13:4889-4895.
8. Arora N, Manipadam MT, Pulimood A, et al. Gastrointestinal lymphomas: Pattern of distribution and histological subtypes: 10 years experience in a tertiary centre in South India. *Ind J Pathol Microbiol* 2011;54:712-719.
9. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107:265-276.
10. Stephens J, Smith J. Treatment of primary gastric lymphoma and gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Am Coll Surg* 1998;187:312-320.
11. Brands F, Moning SP, Raab M. Treatment and prognosis of gastric lymphoma. *Eur J Surg* 1997;163:803-813.
12. Haim N, Leviov M, Ben-ariel Y, et al. Intermediate and high grade gastric non Hodgkin lymphoma: a prospective study of non-surgical treatment with primary chemotherapy with or without radiotherapy. *Leuk Lymphoma* 1995;17:321-326.
13. Ferreri AJ, Cordio S, Ponzoni M. Non-surgical treatment with primary chemotherapy with or without radiotherapy, of stage I-II high grade gastric lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999;33:531-541.
14. Rabbi C, Aitini E, Cavazzini G, et al. Stomach preservation in low-and high grade primary gastric lymphoma. *Haematologica* 1996;8:15-19.
15. Koch P, Grothaus-Pinke B, Hiddemann W, et al. Primary lymphoma of the stomach: three-year results of a prospective multicenter study. *Ann Oncol* 1997;8:85-88.
16. Willich NA, Reimartz G, Horst EJ, et al. Operative and conservative management of primary gastric lymphoma: interim results of a German multicenter study. *Int J Radiation Oncology Biology Physics* 2000;46:895-901.
17. Gospodarowicz MR, Sutcliffe SB, Clark RM. Outcome analysis of localized gastrointestinal lymphomas treated with surgery and postoperative radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1351-1355.
18. Figuerola-Sandoval JF. Linfomas primarios del sistema nervioso central. *Gac Méd Méx* 2002;138:124.
19. Linhares P, Aran E, Goncalves JM. Biopsias estereotáxicas. Revisión de una serie de 80 casos. ¿Está justificada la realización de una tomografía computarizada en las primeras horas tras el procedimiento? *Neurocirugía* 2002;13:299-304.
20. Gelabert González M, Castro D, Serramito R. Linfomas primarios del sistema nervioso central. *Neurología* 2013;28:283-293.
21. Ferreri AJM. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011;118:510-522.
22. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643-4648.
23. Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, et al. Temozolamide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol* 2007;85:207-211.
24. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F. High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation without consolidating radiotherapy as first line treatment for LPCNS. *Haematologica* 2008;93:147-148.
25. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma. CALGB 50202. *J Clin Oncol* 2013;31:3061-3068.
26. Ablu O, Weitzman S, Blay JY, et al. Primary CNS lymphoma in children and adolescents: a descriptive analysis from the international primary CNS lymphoma collaborative group. *Clin Cancer Res* 2011;17:346-352.
27. Morris PG, Correa D, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduce dose whole brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013;31:3971-3979.
28. Wotherspoon AC, Diss TC, Pan LX, et al. Primary low grade B cell lymphoma of the conjunctiva: a mucosa-associated lymphoid tissue type lymphoma. *Histopathology* 1993;23:417-424.
29. Kaushik M, Pulido J, Schild S. Risk of radiation retinopathy in patients with orbital and ocular lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;84:1145-1150.

30. Harada K, Murakami N, Kitaguchi M, et al. Localized ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma treated with radiation therapy: a long-term outcome in 86 patients with 104 treated eyes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:650-654.
31. Erak M, Mitric M. Radiotherapy for orbital lymphomas. *Hematol Leuk* 2014;2:1-3.
32. Esik O, Ikeda H, Mukai K. A retrospective analysis of different modalities for treatment of primary orbital non hodgkin lymphoma. *Radio Ther Oncol* 1991;38:13-18.
33. Yadav BS, Sharma SC. Orbital lymphoma: role of radiation. *Indian J Ophthalmol* 2009;57:91-97.
34. Savage KJ, Chhanabhai M, Gascoyne RD, et al. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004; 15:1467-1475.
35. Aviles A, Díaz NR, Neri N, et al. Angiocentric nasal T/natural killer cell lymphoma. A single center study of prognostic factors in 108 patients. *Clin Lab Haematol* 2000;22:215-220.
36. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Primary non Hodgkins lymphoma of the nose: clinical features, tumor immunophenotype and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:70-77.
37. Chim CS, Ma SY, Au WY, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma. Long-term treatment outcome and relationship with the international prognostic index. *Blood* 2004;103:216-221.
38. Xiong Y, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:181-189.
39. Chalastras T, Eleftheriadou A, Giotakis J. Non-Hodgkins lymphoma of nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological and immunohistochemical study. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:6-9.
40. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2009;27:5594-5600.
41. Kim SJ, Kim K, Kim BS, Kim CY, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed stage IE to IIE nasal, extranodalNK/T-Cell Lymphoma: Consortium for improving survival of lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009;27:6027-6032.
42. Bekadja MA, Benredouane H, Audouin J, Mansouri D, et al. Nasal extranodal peripheral NK/T-cell lymphoma treated by the protocol NK/T cell high-dose-methotrexate lasparaginase dexamethasone. *Hemato Oncol Stem Cell Ther* 2011;4:49-50.
43. Tse E, LamKwong Y. How I treat NK/T cell lymphoma. *Blood* 2013;121:10-30.
44. Wiseman C, Liao KT. Primary lymphoma of the breast. *Cancer* 1972;29:1705-1712.
45. Dao AH, Adkins RB, Glick AD. Malignant lymphoma of the breast: a review of 13 cases. *Am Surg* 1992;58:792-796.
46. Jennings WC, Baker RS, Murray SS. Primary breast lymphoma. The role of mastectomy and the importance of lymph node status. *Ann Surg* 2007;245:784-789.
47. Wong WW, Schild SE, Halyard MY. Primary non-Hodgkin lymphoma of the breast: The Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol* 2002;80:19-25.
48. Joks M, Mysliwiec K, Lewandowski K. Primary breast lymphoma-a review of the literatura and report of three cases. *Arch Med Sci* 2011;7:27-33.
49. Aviles A, Delgado S, Nambo MJ, et al. Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology* 2005;69:256-260.
50. Aviv A, Tadmor T, Polliack A. Primary diffuse large B cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Ann Oncol* 2013;1-9.
51. Aviles A, Castañeda C, Neri N, et al. Rituximab and dose dense chemotherapy in primary breast lymphoma. *Haematologica* 2007;92:1147-1148.
52. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, et al. Lymphomas of the female genital tract. A study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1512-1520.
53. Dursun P, Guitekin M, Bozdag G, et al. Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literaturae. *Gynecol Oncol* 2005;98:484-489.
54. Korcum AF, Karadogan I, Aksu G, et al. Primary follicular lymphoma of the cervix uteri: a review. *Ann Hematol* 2007;86:623-630.
55. Baijal G, Vadiraja BM, Fernandes D. Diffuse large B cell lymphoma of the uterine cervix: a rare case managed novelty. *J Cancer Res Ther* 2009;5:140-142.
56. Strok EL, Besa PC, Cox L. Treatment of patients with lymphoma of the cervix with combined chemotherapy more radiotherapy. *Cancer* 1995;75:2392-2399.
57. Heredia F, Bravo M, Pierotic E, et al. Neoadjuvant combined chemotherapy followed by external whole pelvis irradiation in two cases primary cervical lymphoma. *Gynecol Oncol* 2005;97:285-287.
58. Anagnostopoulos A, Mouzakiti N, Ruthven J. Primary cervical and corpus lymphoma; a case report and literature review. *Int J Clin Med* 2013;6:298-306.
59. De Greve T, Vanwalleghem L, Van Hoof A et al. An unusual cervical tumor as presentation of a non-hodgkin lymphoma. *Obstetric and Gynecology* 2014;2014:549619.
60. Figueroa JF, Rodríguez J, Rosales S. Linfoma primario de cervix uterino. *Sangre* 1994;39:58.
61. Aigen AB, Phillips M. Primary malignant lymphoma of urinary bladder. *Urology* 1996;28:235-237.
62. Bron D, Van den Neste E, Kentos A. BHS guidelines for the treatment of marginal zone lymphomas. *Bel J Hematol* 2014;5:12-21.

63. Figueroa-Sandoval F, Peña-Peña P. Primary bladder lymphoma. *Rev Hematol Mex* 2014;15:76-78.
64. Beal K, Allen L, Yahalom J. Primary bone lymphoma: treatment results and prognostic factors with long term follow-up of 82 patients. *Cancer* 2006;106:2652-2656.
65. Ramadan KM, Shenkier L, Sehn LH, et al. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol* 2007;18:129-135.
66. Alencar A, Pitcher D, Byrne G, et al. Primary bone lymphoma-the University of Miami experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51:39-49.
67. Cai L, Stauder MC, Zhang YJ, et al. Early-stage primary bone lymphoma: a retrospective, multicenter rare cancer network study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2012;83:284-291.
68. Siddiqui YS, Khan AC, Sherwan MKA. Pathological fractures in primary non Hodgkins lymphoma of the bone: a case series with review of the literature. *J Clin Diagn Res* 2013;7:513-517.
69. Liu M, Liu B, Han F. Primary bone lymphoma of the left radius: a case report and related literature review. *Eur J Med Res* 2014;19:19-21.